CORONAVÍRUS
COVID-19

Azitromicina para o tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA

1. **ASSUNTO**: azitromicina para o tratamento de pacientes com COVID-19.

2. **ANÁLISE**

Condição clínica

O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (abreviado para SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), anteriormente conhecida como novo coronavírus (2019-nCoV), é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando manifestações respiratórias, digestivas e sistêmicas, sendo a doença nomeada de COVID-19 (do inglês *Coronavirus Disease 2019*) (1).

Ainda não há informações robustas sobre a história natural da doença, nem medidas de efetividade para manejo clínico dos casos de infecção pelo COVID-19, restando ainda muitos detalhes a serem esclarecidos. No entanto, sabe-se que o vírus tem alta transmissibilidade e provoca uma síndrome respiratória aguda que varia de casos leves – cerca de 80% – a casos muito graves com insuficiência respiratória – entre 5% e 10% dos casos requerendo tratamento especializado em unidades de terapia intensiva (UTI) (2). Sua letalidade varia, principalmente, conforme a faixa etária.

Revisão sistemática recentemente publicada incluiu 19 estudos que descreveram as características clínicas e laboratoriais da doença (3). Os autores encontraram que em relação às manifestações clínicas, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as mais prevalentes. Em relação aos achados laboratoriais, diminuição da albumina (75,8%), elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e a alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) foram os resultados laboratoriais mais prevalentes (2). Nas radiografias de tórax, o comprometimento da pneumonia era predominantemente bilateral em 73% dos pacientes. Entre os pacientes, dos 20,3% que necessitaram de UTI, 32,8% tinham Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo – SDRA; 13,0% com lesão cardíaca aguda; 7,9 % com lesão renal aguda (IC95% 1,8-14,0%); 6,2% com choque e 13,9% tiveram resultados fatais (2).

A tecnologia

A azitromicina foi o primeiro medicamento antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos, e é quimicamente diferente da eritromicina. A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S (4).

Segundo a bula registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o uso deste medicamento é indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda, infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite e no tratamento de infecções genitais não complicadas devido à *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido à *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido à *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla (4).

Dentre os efeitos indesejáveis relatados para a azitromicina, destacam-se os distúrbios cardíacos, tais como palpitações e arritmias, incluindo taquicardia ventricular. Assim, a bula de azitromicina adverte que o medicamento pode causar repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, levando a risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *Torsades de Pointes*, os quais foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo azitromicina. Por isso, é alertado que o médico deverá considerar o risco de prolongamento do intervalo QT, que pode ser fatal, ao pesar os riscos e benefícios de azitromicina para grupos de risco (4).

Para a maioria das indicações registradas em bula, é utilizada a formulação oral, com administração de doses diárias de 500 mg, tanto em pacientes adultos quanto em idosos. Entretanto, salienta-se que pacientes idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias *Torsades de Pointes* do que pacientes mais jovens (4).

Atualmente, azitromicina está com registro sanitário válido na Anvisa, sendo identificada por “AZITROMICINA”, “AZITROMICINA DI-hIDRATADA” ou “azitromicina monoidratada”, como princípio ativo. Além disso, o medicamento é comercializado no Brasil sob os nomes comerciais apresentados no Quadro 1, o qual também apresenta os seus números de registro e empresas detentoras do registro, conforme pode ser verificado logo abaixo (5).

Quadro 1 – Medicamentos com registro sanitário válido na Anvisa, com o princípio ativo "azitromicina".

Nome do Produto	Registros	Detentora do Registro
ZIRK	105730720	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A
Azitromicina di-hidratada	105730706	
AZITROMICINA MONOIDRATADA 500MG	155620036	ANTIBIÓTICOS DO BRASIL LTDA
AZITROMICINA	103460016	BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA
TROMIZIR	105710122	BELFAR LTDA
ZITRONEO	155840371	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A
azitromicina di-hidratada	155840530	
AZITROMICINA	115600169	CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA LTDA
azitromicina	143810205	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA
AZICIN	102980435	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.
azitrimicina di-hidratada	102980433	
AZINOSTIL	102351203	EMS S/A
AZITROMICINA	102350522; 102350560	
AZI	135690717; 135690719; 135690718	EMS SIGMA PHARMA LTDA
ASTRO	100431167; 100431172	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
ASTRO IV	100431200	
AZITROMICINA	100431081; 100430902	
AZITROMICINA DIIDRATADA	154230167	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A
ZITROBIOL	154230166	
azitromicina	105830493; 105830932; 105830942	GERMED FARMACEUTICA LTDA
AZITROMICINA	113430189	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA
AZITROMICINA	105350160	LABORATÓRIO GLOBO LTDA
ZOLPROX	105350174	
TEUTRAZI	103700672	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A
AZITROMICINA	103700490	
AZITROGRAN	167730545; 167730544	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
SELIMAX PULSO	100330164	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA
AZITROMED	109170056	MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA.
AZITROMICINA	109170097	
CLINDAL AZ	100890212	MERCK S/A
AZITROLAB	118190040	MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
azitromicina di-hidratada	126750272	NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A
AZITROPHAR	141070006	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.
AZITROMICINA	141070610	
AZITROMICINA	117170070	PHARMASCIENCE INDUSTRIA FARMACEUTICA S.A
AZITROMICINA	125680185; 125680183; 125680187	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA
azitromicina monoidratada	102010063	QUIMICA HALLER LTDA
AZITROMICINA	123520112	RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA
azitromicina	100470446	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA
ZIMICINA	100470373	
AZITROMICINA DIIDRATADA	183260140	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.
ZITROMAX	121100359	WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Fonte: Consultas - Anvisa, 2021 (5).

Análise da evidência

Pergunta de pesquisa

Esta nota técnica tem como objetivo a avaliação das evidências científicas sobre a utilização de azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19.

Com o intuito de nortear a busca por evidências científicas na literatura foi formulada uma pergunta de pesquisa estruturada, conforme o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e "*Outcomes*" [desfechos]), como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfechos]) estruturada.

População	Pacientes com COVID-19
Intervenção (tecnologia)	Azitromicina
Comparação	Cuidado padrão
Desfechos (*Outcomes*)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos) comparativos

Pergunta: O uso de azitromicina é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com COVID-19?

Busca na literatura

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed) e Embase, com acesso em **15 de março de 2021**. Devido à relevância do problema de saúde em questão, realizou-se uma busca mais sensível e abrangente, a fim de se verificar identificar o maior número de referências pertinentes à pergunta de pesquisa definida. As estratégias de busca adotadas nas plataformas, assim como a quantidade de publicações recuperadas, são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégias de busca nas plataformas consultadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed) - 15/03/2021	((COVID-19 [MeSH] OR COVID 19 OR COVID-19 Virus Disease OR COVID 19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Diseases OR Disease, COVID-19 Virus OR Virus Disease, COVID-19 OR COVID-19 Virus Infection OR COVID 19 Virus Infection OR COVID-19 Virus Infections OR Infection, COVID-19 Virus OR Virus Infection, COVID-19 OR 2019-nCoV Infection OR 2019 nCoV Infection OR 2019-nCoV Infections OR Infection, 2019-nCoV OR Coronavirus Disease-19 OR Coronavirus Disease 19 OR 2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR 2019-nCoV Disease OR 2019 nCoV Disease OR 2019-nCoV Diseases OR Disease, 2019-nCoV OR COVID19 OR Coronavirus Disease 2019 OR Disease 2019, Coronavirus OR SARS Coronavirus 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infection OR Infection, SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 Infection OR SARS-CoV-2 Infections OR COVID-19 Pandemic OR COVID 19 Pandemic OR COVID-19 Pandemics OR Pandemic, COVID-19) OR (SARS-CoV-2 [MeSH] OR Coronavirus Disease 2019 Virus OR 2019 Novel Coronavirus OR 2019 Novel Coronaviruses OR Coronavirus, 2019 Novel OR Novel Coronavirus, 2019 OR Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus OR SARS-CoV-2 Virus OR SARS CoV 2 Virus OR SARS-CoV-2 Viruses OR Virus, SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV OR COVID-19 Virus OR COVID 19 Virus OR COVID-19 Viruses OR Virus, COVID-19 OR Wuhan Coronavirus OR Coronavirus, Wuhan	808

	OR SARS Coronavirus 2 OR Coronavirus 2, SARS OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)) AND (Azithromycin [MeSH] OR Azythromycin OR Sumamed OR Toraseptol OR Vinzam OR CP-62993 OR CP 62993 OR CP62993 OR Zithromax OR Azitrocin OR Azadose OR Ultreon OR Zitromax OR Azithromycin Dihydrate OR Dihydrate, Azithromycin OR Azithromycin Monohydrate OR Monohydrate, Azithromycin OR Goxal OR Zentavion)	
Embase - 15/03/2021	#1 'coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'covid-19' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019' #2 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR '2019 new coronavirus' OR '2019 novel coronavirus' OR '2019-ncov' OR 'hcov-19' OR 'human coronavirus 2019' OR 'sars coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars2 (virus)' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'wuhan coronavirus' OR 'wuhan seafood market pneumonia virus' OR 'ncov-2019' OR 'novel 2019 coronavirus' OR 'novel coronavirus 2019' OR 'novel coronavirus-19' #3 'azithromycin'/exp OR '11 [[4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyl 2 oxanyl] oxy] 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [[5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyl 2 oxanyl] oxy] 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 aza 15 cyclopentadecanone' OR '11 [[4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyloxan 2 yl] oxy] 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [[5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyloxan 2 yl] oxy] 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one' OR '11 [4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyl 2 oxanyl] oxy 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyl 2 oxanyl] oxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one' OR '11 [4 (dimethylamino) 3 hydroxy 6 methyloxan 2 yl] oxy 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 13 [5 hydroxy 4 methoxy 4, 6 dimethyloxan 2 yl] oxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one' OR '13 [(2, 6 dideoxy 3 c methyl 3 o methyl alpha levo ribohexopyranosyl) oxy] 2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 11 [(3, 4, 6 trideoxy 3 (dimethylamino) beta dextro xylohexopyranosyl) oxy] 1 oxa 6 azacyclopentadecan 15 one' OR '2 ethyl 3, 4, 10 trihydroxy 3, 5, 6, 8, 10, 12, 14 heptamethyl 15 oxo 11 [[3, 4, 6 trideoxy 3 (dimethylamino) beta dextro xylohexopyranosyl] oxy] 1 oxa 6 azacyclopentadecan 13 yl 2, 6 dideoxy 3 c methyl 3 o methyl alpha levo ribohexopyranoside' OR '3z (azithromycin)' OR '9 deoxo 9a aza 9a methyl 9a homoerythromycin a' OR '9a aza 9 deoxo 9a methyl 9a homoerythromycin a' OR 'aruzilina' OR 'atizor' OR 'azadose' OR 'azasite' OR 'azatril' OR 'azenil' OR 'azibiot' OR 'azibiot neo' OR 'azimin' OR 'azithral' OR 'azithromycin' OR 'azithromycin dihydrate' OR 'azithromycin hydrate' OR 'azithromycin monohydrate' OR 'azitrocin' OR 'azitromax' OR 'azitromicin' OR 'azitromicina' OR 'aziwok' OR 'azomyne' OR 'aztrin' OR 'azydrop' OR 'azyter' OR 'azythromycin' OR 'bazyt' OR 'cp 62933' OR 'cp 62993' OR 'cp62933' OR 'cp62993' OR 'erythromycin a, 9 deoxo 9a aza 9a methyl 9a homo' OR 'forcin' OR 'inedol' OR 'infectoazit' OR 'isv 401' OR 'isv401' OR 'kromicin' OR 'macrozit' OR 'mezatrin' OR 'octavax' OR 'ordipha' OR 'ribotrex' OR 'sumamed' OR 'sumamed forte' OR 'sumamed s' OR 'sumamed std' OR 'sunamed' OR 'tobyl' OR 'tromix' OR 'trozocina' OR 'ultreon' OR 'vinzam' OR 'xithrone' OR 'xz 450' OR 'xz450' OR 'zaret' OR 'zarom' OR 'zetamax' OR 'zeto' OR 'zibramax' OR 'zifin' OR 'zimericina' OR 'zistic' OR 'zithromax' OR 'zithromax iv' OR 'zithromax tri-pak' OR 'zithromax z-pak' OR 'zithrox' OR 'zitinn' OR 'zitrim' OR 'zitrim u' OR 'zitrobifan' OR 'zitrocin' OR 'zitrocin forte' OR 'zitrocin s' OR 'zitromax' OR 'zitromax monodose' OR 'zitromax uno' OR 'zmax' #4 #1 OR #2 #5 #3 AND #4 #6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	994
TOTAL		1.802

A partir da busca nas bases Pubmed e Embase, foram recuperadas 1.802 referências. Em seguida, retirou-se 101 duplicadas. Ao final, foram selecionadas três publicações, sendo uma revisão sistemática viva com metanálise em rede e dois ensaios clínicos randomizados.

Resultados da busca

Siemieniuk e colaboradores (2020) conduziram uma revisão sistemática viva, isto é, uma síntese cumulativa que é atualizada regularmente à medida que novas evidências ficam disponíveis. Para comparar os efeitos dos tratamentos para COVID-19 com o cuidado padrão, os autores construíram uma metanálise em rede. Ao apresentar resultados que passavam pela "linha de efeito nulo", azitromicina não se mostrou diferente do cuidado padrão nos desfechos "mortalidade", "ventilação mecânica", "duração de hospitalização" e "dias livres

de ventilação", sendo todos classificados como de certeza da evidência muito baixa. Devido à limitação da evidência, os autores não puderam avaliar os efeitos da azitromicina segundo os desfechos "eventos adversos", "admissão hospitalar", "eliminação viral em 7 dias", "tempo de permanência em UTI", "duração de ventilação mecânica", "tempo até resolução de sintomas" e "tempo até eliminação viral" (6).

Apesar de ser uma revisão sistemática viva, a última versão disponível do estudo de Siemieniuk e colaboradores (2020) (6) data de 11 de dezembro de 2020, fazendo com que estudos publicados posteriormente não estejam incluídos nesta. Entretanto, os estudos chamados PRINCIPLE (7) e RECOVERY (8) foram identificados na busca realizada para esta Nota Técnica e atenderam adequadamente à pergunta de pesquisa definida na Tabela 1.

Com o objetivo de avaliar a efetividade de azitromicina 500 mg/dia versus o cuidado padrão em pacientes com suspeita de COVID-19 na comunidade, PRINCIPLE (7) foi um estudo randomizado, controlado, aberto e plataforma adaptativo conduzido com 1.415 indivíduos na atenção primária do Reino Unido, sendo 540 pessoas randomizadas para o braço com azitromicina e 875 para o cuidado padrão sozinho. O estudo considerou que seus achados não justificam o uso de rotina de azitromicina na COVID-19, já que foi observado que os resultados da comparação entre o medicamento e o cuidado padrão cruzaram a "linha de efeito nulo" nos desfechos "tempo até primeira recuperação", com um *Hazard Ratio* (HR) de 1,08 [Intervalo de Credibilidade Bayesiano (ICB) de 95% 0,95 a 1,23], e "mediana do tempo até primeira recuperação", de 0,94 dias (ICB95% 0,56 a 2,43). Além disso, os autores verificaram que a probabilidade de que houvesse um benefício clinicamente significativo de pelo menos 1,5 dias no tempo de recuperação foi de 0,23 e o benefício absoluto na prevenção de hospitalizações ou morte foi de 0,3% (ICB95% -1,7 a 2,2) com azitromicina.

Já no contexto hospitalar, o estudo RECOVERY (8), também randomizado, controlado, aberto e plataforma adaptativo, comparou o uso de azitromicina 500 mg/dia com o cuidado padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 em 176 hospitais do Reino Unido, sendo 2.582 alocados para azitromicina e 5.181 para o cuidado padrão sozinho. Ao final do estudo, os autores constataram que azitromicina não demonstrou benefícios clínicos nos desfechos "mortalidade por todas as causas em 28 dias" [Razão de Taxas 0,97; Intervalo de Confiança (IC) de 95% 0,87 a 1,07; p = 0,50], "tempo até alta hospitalar em 28 dias" (Razão de Taxas 1,04; IC95% 0,98 a 1,10; p = 0,19) e "necessidade de ventilação mecânica invasiva ou morte" (Risco Relativo 0,95, IC95% 0,87 a 1,03; p = 0,24), já que não foi observada diferença estatisticamente significante.

Segundo a ferramenta para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados, da Colaboração Cochrane, chamada *Risk of Bias* 2 (RoB 2) (9), ambos os estudos PRINCIPLE (7) e RECOVERY (8) apresentaram alto risco de viés, especialmente por conta dos domínios de mensuração do desfecho e reporte seletivo (Figura 1);



Figura 1 - Avaliação do risco de viés, por meio da ferramenta RoB 2, da Colaboração Cochrane.

3. CONCLUSÕES

Após busca na literatura, não foram identificadas evidências científicas que demonstrem que o uso de azitromicina proporciona claros benefícios clínicos aos pacientes com COVID-19, quando comparado ao cuidado padrão. Essa constatação se embasa especialmente na revisão sistemática viva com metanálise em rede de Siemieniuk e colaboradores (2020) (6), na qual os autores concluem que em todos os desfechos avaliados para azitromicina verificou-se uma certeza da evidência muito baixa. Isto é, considera-se que a confiança que se tem nas estimativas de efeito é muito limitada, por haver importante grau de incerteza nos achados.

Assim como o estudo de Siemieniuk e colaboradores (2020) (6), PRINCIPLE (7) e RECOVERY (8) demonstraram que em todos os desfechos clínicos avaliados, incluindo tempo até recuperação, prevenção e duração de hospitalização, dias livres de ventilação mecânica, tempo até alta hospitalar e mortalidade, não foi observada diferença estatisticamente significante entre azitromicina e o cuidado padrão em pacientes com COVID-19. Além disso, devido aos contextos dos estudos conduzidos, indica-se que esses achados representam tanto os pacientes com sintomas mais leves tratados na atenção primária quanto aqueles que necessitaram de hospitalização e, em determinados casos, ventilação mecânica.

4. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease. Adv Anim Vet Sci. 2020;8(3).
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. Versão 3. Ministério da Saúde, Secretaria deAtenção Primária à Saúde, editors. Brasília; 2019. 33 p.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020.
4. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento ZITROMAX: azitromicina.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Medicamentos [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/
6. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2980.
7. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet. 2021;397:1063–74.
8. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397:605–12.
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.